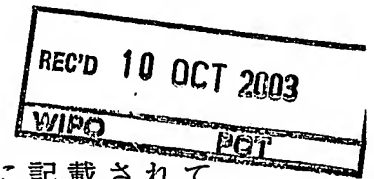


20.08.03

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2002年 8月21日

出 願 番 号
Application Number: 特願2002-240247
[ST. 10/C]: [JP2002-240247]

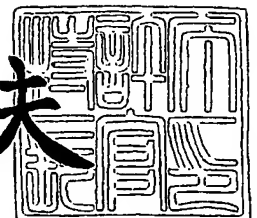
出 願 人
Applicant(s): 東レ株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 9月25日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

【書類名】 特許願

【整理番号】 36C02010-A

【提出日】 平成14年 8月21日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61M 1/18

【発明者】

【住所又は居所】 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内

【氏名】 上野 良之

【発明者】

【住所又は居所】 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内

【氏名】 高橋 博

【発明者】

【住所又は居所】 滋賀県大津市園山1丁目1番1号 東レ株式会社滋賀事業場内

【氏名】 菅谷 博之

【特許出願人】

【識別番号】 000003159

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

【氏名又は名称】 東レ株式会社

【代表者】 榊原 定征

【電話番号】 03-3245-5648

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005186

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 基材の処理方法および該方法を用いた分離膜の製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 基材を親水性高分子と抗酸化剤に接触させた状態で放射線照射する基材の処理方法。

【請求項 2】 前記基材が医療用基材であることを特徴とする請求項 1 に記載の基材の処理方法。

【請求項 3】 前記医療用基材が血液浄化用モジュールに内蔵されていることを特徴とする請求項 2 に記載の基材の処理方法。

【請求項 4】 前記医療用基材が人工腎臓用モジュールに内蔵されていることを特徴とする請求項 2 に記載の基材の処理方法。

【請求項 5】 前記医療用基材が分離膜であることを特徴とする請求項 3 または 4 に記載の基材の処理方法

【請求項 6】 前記医療用基材が中空糸膜であることを特徴とする請求項 3 ～ 5 のいずれかに記載の基材の処理方法。

【請求項 7】 前記分離膜がポリスルホン系ポリマーであることを特徴とする請求項 5 または 6 に記載の基材の処理方法。

【請求項 8】 請求項 1 ～ 7 のいずれかに記載の基材の処理方法により分離膜が処理されることを特徴とする分離膜の製造方法。

【請求項 9】 血液浄化用モジュールの製造方法であって、請求項 1 に記載の基材の処理方法を製造工程に含むことを特徴とする血液浄化用モジュールの製造方法。

【請求項 10】 人工腎臓用モジュールの製造方法であって、請求項 1 に記載の基材の処理方法を製造工程に含むことを特徴とする人工腎臓用モジュールの製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、表面処理方法に関する。表面に親水性が要求される用途に幅広く用

いることができ、人工血管、カテーテル、血液バッグ、コンタクトレンズ、眼内レンズ、人工腎臓、人工肺、手術用補助器具などの医療用具、医療用具以外にも浄水器用膜、上水浄化膜、下水浄化膜、RO膜などの分離膜。ピペットチップ、チューブ、シャーレ、スピッツなどのバイオ実験関連器具、バイオリアクター、分子モーター、DDS、タンパクチップ、DNAチップ、バイオセンサー、AFM（原子間力顕微鏡）、SNOM（近接場光学顕微鏡）、SPR（表面プラズモン共鳴）などの分析機器部品などに用いられる。なかでも生体成分と接触させて用いられる用途には幅広く用いられる。特に人工腎臓などの血液浄化用モジュールの製造時に好適に用いられる。

【0002】

【従来の技術】

表面に親水性が要求される材料は数多くあり、表面を親水化する技術としてはプラズマ処理や親水性高分子のグラフト重合など、多くの処理方法が知られている。

【0003】

人工血管、カテーテル、血液バッグ、コンタクトレンズ、眼内レンズ、人工腎臓など、体液と接触する医療用具においては、タンパク質の付着や血小板の付着、ひいては血栓の形成などは避けがたい問題であり、このような血液適合性の問題に対して、表面の親水化処理は有効であることが知られている。血液浄化に使用される分離膜では、タンパク質の付着や血小板の付着・活性化は血液凝固を引き起こす危険性がある。血液浄化用分離膜の素材としては、セルロース、セルロースアセテート、セルローストリアセテート、ポリオレフィン、ポリイミド、ポリカーボネート、ポリアリレート、ポリエステル、ポリアクリロニトリル、ポリメタクリル酸メチル、ポリアミド、ポリスルホン系ポリマーなどの高分子化合物が用いられてきた。その中でもポリスルホン系ポリマーは耐熱性に優れており、透析膜をはじめとして種々の分離膜やフィルムなどに用いられている。特に血液浄化用分離膜として使用されるときは、血液適合性を付与するために、製膜原液の段階でポリビニルピロリドンなどの親水性高分子が混合されている。このような方法で、ある程度の血液適合性は得られているが、表面に必要量のポリビニ

ルピロリドンが付与するには、製膜原液中のポリビニルピロリドン量を多くするなどの方法があるが、大量のポリビニルピロリドン製膜原液に混合すると、膜の内部に不必要なポリビニルピロリドンが残る可能性があり、効率的な方法とは言えない。血液適合性を上げるために、ポリスルホン系の分離膜をポリビニルピロリドンなどの親水性高分子溶液と接触させ、物理吸着させる方法（特開平10-118472）も開示されているが、この方法では血液と接触した際に、親水性高分子が血中に溶出してくる可能性が考えられる。また、ポリスルホン系の分離膜をポリビニルピロリドンなどの親水性高分子溶液と接触させ、放射線架橋により不溶化した被膜層を形成する方法（特開平6-238139）が開示されている。しかしながら、不溶化された親水性高分子は、血液が膜表面に接触した際に、血小板が活性化することが知られている。

【0004】

また、医療用具の場合、滅菌が必要であり、近年は残留毒性の少なさや簡便さの点から、放射線滅菌法が多用されている。親水性高分子の放射線架橋による不溶化は照射線量の低減で防ぐことはできるが、固定化と滅菌は二律背反であるため、同時に行うことは困難であり、固定化と滅菌という2つの行程が必要であった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、かかる従来技術の欠点を改良し、親水性高分子を基材表面に固定化し、血液適合性の高い材料の製造方法を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記課題を達成するため鋭意検討を進めた結果、親水性高分子を必要以上に架橋・崩壊させることなく、基材に固定化できる方法を見出し、本発明を完成させるに至った。すなわち、本発明は、下記の（1）～（10）の構成によって達成される。

【0007】

- （1） 基材を親水性高分子と抗酸化剤に接触させた状態で放射線照射する基

材の処理方法。

【0008】

(2) 前記基材が医療用基材であることを特徴とする(1)に記載の基材の処理方法。

【0009】

(3) 前記医療用基材が血液浄化用モジュールに内蔵されていることを特徴とする(2)に記載の基材の処理方法。

【0010】

(4) 前記医療用基材が人工腎臓用モジュールに内蔵されていることを特徴とする(2)に記載の基材の処理方法。

【0011】

(5) 前記医療用基材が分離膜であることを特徴とする(3)または(4)に記載の基材の処理方法

(6) 前記医療用基材が中空糸膜であることを特徴とする(3)～(5)のいずれかに記載の基材の処理方法。

【0012】

(7) 前記分離膜がポリスルホン系ポリマーであることを特徴とする(5)または(6)に記載の基材の処理方法。

【0013】

(8) (1)～(7)のいずれかに記載の基材の処理方法により分離膜が処理されることを特徴とする分離膜の製造方法。

【0014】

(9) 血液浄化用モジュールの製造方法であって、(1)に記載の基材の処理方法を製造工程に含むことを特徴とする血液浄化用モジュールの製造方法。

【0015】

(10) 人工腎臓用モジュールの製造方法であって、請求項1に記載の基材の処理方法を製造工程に含むことを特徴とする人工腎臓用モジュールの製造方法。

【0016】

【発明の実施の形態】

本発明の方法では、基材を親水性高分子と抗酸化剤に接触させた状態で放射線照射が行われる。すなわち、本発明の方法を用いることにより、親水性高分子を放射線照射により基材に固定化しつつ、同時に抗酸化剤を添加していることで親水性高分子の必要以上の架橋、崩壊などを防止することができる。材料の血液適合性は、血液と接触する面の表面状態に依存し、一般的には、親水性が高いほど、また、運動性の高い親水性高分子が存在するほど、高くなると言われている。運動性の高い親水性高分子は、その分子運動によって、タンパク質や血小板を排除していると考えられている。従って、本発明の方法を医療材料に用いれば、高い血液適合性を有した表面を得ることができる。また、3次元架橋度の低い、親水性高分子が表面に導入できるので、易滑性が必要な材料に対しての適用も期待できる。

【0017】

本発明でいうところの基材とは親水性を付与させたい材料のことを指し、高分子材料が好ましい。高分子材料の例としては、ポリスルホンやポリスチレン、ポリウレタンなどが挙げられる。また、材料の形状としては、繊維、フィルム、樹脂、分離膜などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0018】

基材の処理方法としては、例えば、フィルムの場合ならば親水性高分子と抗酸化剤の混合溶液に浸漬させ、放射線照射することで目的を達成することができる。また、基材が中空状で親水性を付与させたい部分が中空部内表面ならば、中空部内部を前記の溶液で充填、もしくは中空部内表面を前記の溶液で湿潤状態にし、放射線照射することで目的を達成することができる。さらに、基材がモジュールに内蔵されている場合は、モジュール内を前記の溶液で充填、もしくは基材を前記の溶液で湿潤状態に保ち、モジュールを放射線照射することで目的を達成することができる。例えば、人工腎臓ならば、モジュールケース内に分離膜が内蔵されているため、親水性高分子と抗酸化剤の混合溶液をモジュール内に充填し、放射線照射してもよいし、充填後、窒素ブローなどにより分離膜が、該溶液を抱液した湿潤状態で、放射線照射してもよい。また、分離膜のみを親水性高分子と

抗酸化剤の混合溶液に浸漬させた状態もしくは湿潤状態で放射線照射してから、モジュールに組み込んでも良い。ここでいう湿潤状態とは、水溶液中または基材を浸漬していた水溶液を除去して乾燥させない状態のことを言う。特に限定されるものではないが、基材の乾燥状態に対して1重量%以上の水分を含んでいることが好ましい。これ以外の方法としては、基材をあらかじめ親水性高分子に浸漬などの処理を施し、コーティングさせた状態で抗酸化剤を含む溶液に置換して γ 線照射を行っても良い。この場合も基材表面が効率よく親水化される。

【0019】

また、親水性高分子とは、水に可溶な高分子を指す。例えば、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリエチレンジイミン、ポリアリルアミン、ポリビニルアミン、ポリ酢酸ビニル、ポリアクリル酸、ポリアクリルアミドなどやこれらと他のモノマーとの共重合体や、グラフト体などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。また、複数の親水性成分を用いれば、複数の物質を表面に有する材料を得ることが可能である。また、本発明は、タンパク質などの生体由来の親水性高分子を抗酸化剤と共存させて放射線照射することで、基材に生体高分子が固定化し、その機能を基材に付与することにも応用できる。親水性の合成高分子と親水性の生体高分子を同時に添加すれば、血液適合性が高く、かつ生体高分子のもつ機能が付与された基材を提供することができる。

【0020】

また、本発明でいうところの抗酸化剤とは、他の分子に電子を与えやすい性質を持つ分子のことを言うが、ポリビニルピロリドンなどの親水性高分子が放射線によりラジカル反応を起こす際、その反応を抑制する性質をもつものである。例えば、ビタミンCなどの水溶性ビタミン類、ポリフェノール類、メタノール、エタノール、プロパノール、エチレングリコール、グリセリンなどのアルコール類、グルコース、ガラクトース、マンノース、トレハロースなどの糖類、ソジウムヒドロサルファイト、ピロ亜硫酸ナトリウム、二チオン酸ナトリウムなどの無機塩類、尿酸、システイン、グルタチオン、酸素などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。これらの抗酸化剤は単独で用いてもよいし、2種類以

上混合して用いてもよい。本発明の方法を医療用具に用いる際は、その安全性を考慮する必要があるため、抗酸化剤は毒性の低いものが好適に用いられる。

【0021】

抗酸化剤を含有する水溶液の濃度については、含有する抗酸化剤の種類、放射線の照射線量などにより異なる。抗酸化剤の濃度が低すぎると、親水性高分子の3次元架橋や崩壊などが起きる。したがって、人工腎臓などの直接血液の接触する用具においては、血液適合性が低下する。また、抗酸化剤を多量に入れると、基材への固定化効率が落ちるため、人工腎臓などの直接血液の接触する用具においては、十分な血液適合性が得られない。

【0022】

放射線は α 線、 β 線、 γ 線、X線、紫外線、電子線などが用いられる。また、人工腎臓などの医療用具は滅菌することが必要であり、近年は残留毒性の少なさと簡便さの点から、放射線滅菌法が多用されており、特に、 γ 線や電子線が好適に用いられている。すなわち、本発明の方法を用いることにより、滅菌と親水性高分子の基材への適度な固定化が同時に達成できるので、医療用基材に用いることは好ましい。例えば、血液浄化用モジュールを γ 線で滅菌するには20 kGy以上の線量照射が好ましい。照射線量が20 kGy以上であると、抗酸化剤が無添加であれば、親水性高分子の3次元架橋や崩壊などが起きるため、血液適合性が低下する。しかしながら、抗酸化剤の添加により、親水性高分子を固定化しつつ、必要以上の架橋や崩壊を防止し、滅菌も同時に行うことができる。ただし、滅菌が不要な用途に用いる場合は、この線量に限定されない。

【0023】

本発明で用いられる医療用基材は、人工血管、カテーテル、血液バッグ、コンタクトレンズ、眼内レンズ、手術用補助器具、血液浄化用モジュール、人工腎臓などにおいて用いられるものを含む。なかでも人工腎臓は、分離膜が水を抱液した状態である、ウェットタイプが主流となっているため、この水を親水性高分子と抗酸化剤の混合溶液にかえるだけで、本発明の方法が簡便に使用できるため、好ましい。

【0024】

本発明の血液浄化用モジュールとは、血液を体外に循環させる際に、吸着や濾過、拡散によって血中の老廃物や有害物質を取り除く機能を有したモジュールのことをいい、人工腎臓や外毒素吸着カラムなどがある。

【0025】

また、人工腎臓用モジュールとしては、コイル型、平板型、中空糸型があるが、処理効率などの点から、現在では中空糸型が広く普及している。

【0026】

血液浄化用モジュールに内蔵される分離膜の形態は特に限定されるものではなく、平膜、中空糸膜などの形態で用いられる。しかし、処理効率すなわち血液と接触する表面積の確保などを考慮すると中空糸膜型であることが好ましい。

【0027】

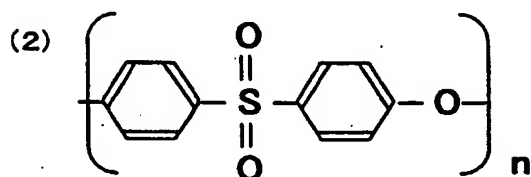
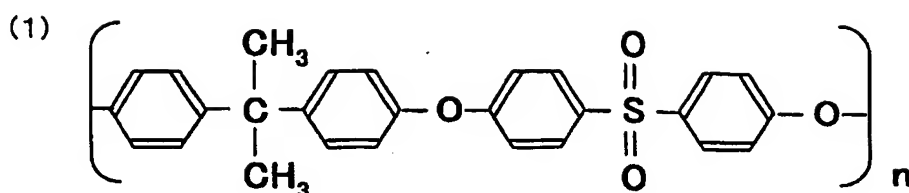
本発明の分離膜となる素材は、特に限定しないが、医療用に用いられている素材が好ましく、例えば、ポリ塩化ビニル、セルロース系ポリマー、ポリスチレン、ポリメチルメタクリレート、ポリカーボネート、ポリスルホンやポリエーテルスルホンなどのポリスルホン系ポリマー、ポリウレタンなどが挙げられる。この中でも特にポリスルホンは成形が容易で、膜にしたときの物質透過性能に優れているため、好適に用いられる。

【0028】

本発明で用いられるポリスルホン系ポリマーは、主鎖に芳香環、スルフォニル基およびエーテル基をもつもので、例えば、次式(1)、(2)の化学式で示されるポリスルホンが好適に使用されるが、本発明ではこれらに限定されない。式中の n は、例えば 50～80 の如き整数である。

【0029】

【化1】



【0030】

ポリスルホンの具体例としては、ユーデルポリスルホンP-1700、P-3500（テイジンアモコ社製）、ウルトラソンS3010、S6010（BASF社製）、ピクトレックス（住友化学）、レーデルA（テイジンアモコ社製）、ウルトラソンE（BASF社製）等のポリスルホンが挙げられる。又、本発明で用いられるポリスルホンは上記式（1）及び／又は（2）で表される繰り返し単位のみからなるポリマーが好適ではあるが、本発明の効果を妨げない範囲で他のモノマーと共重合していても良い。特に限定するものではないが、他の共重合モノマーは10重量%以下であることが好ましい。

【0031】

本発明にかかる血液浄化用モジュールの製造方法としては、その用途により、種々の方法があるが、大まかな工程としては、血液浄化用の分離膜の製造工程と、その分離膜をモジュールに組み込むという工程にわけることができる。本発明にかかる基材の処理方法を、分離膜をモジュールに組み込む工程の前に用いてもよいし、分離膜をモジュールに組み込んだ後に用いてもよい。モジュール化の後にγ線照射するのであれば、滅菌も同時に行うことができるので好ましい。

【0032】

人工腎臓に用いられる中空糸膜モジュールの製造方法についての一例を示す。人工腎臓に内蔵される中空糸膜の製造方法としては、つぎのような方法がある。

すなわち、ポリスルホンとポリビニルピロリドン（重量比率20：1～1：5が好ましく、5：1～1：1がより好ましい）を良溶媒（N，N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジオキサンなどが好ましい）または良溶媒の混合溶液に溶解させたものを原液とし（濃度は、10～30重量%が好ましく、15～25重量%がより好ましい）、該原液を二重環状口金から吐出する際に内側に注入液を流し、乾式部を走行させた後凝固浴へ導く。この際、乾式部の湿度が影響を与えるために、乾式部走行中に膜外表面からの水分補給によって、外表面近傍での相分離挙動を速め、孔径拡大し、結果として透析の際の透過・拡散抵抗を減らすことも可能である。ただし、相対湿度が高すぎると外表面での原液凝固が支配的になり、かえって孔径が小さくなり、結果として透析の際の透過・拡散抵抗を増大する傾向がある。そのため、相対湿度としては60～90%が好適である。また、注入液組成としてはプロセス適性から原液に用いた溶媒を基本とする組成からなるものを用いることが好ましい。注入液濃度としては、例えばジメチルアセトアミドを用いたときは、45～80重量%、さらには60～75重量%の水溶液が好適に用いられる。

【0033】

中空糸膜をモジュールに内蔵する方法としては、特に限定されないが、一例を示すと次の通りである。まず、中空糸膜を必要な長さに切断し、必要本数を束ねた後、筒状ケースに入れる。その後両端に仮のキャップをし、中空糸膜両端部にポッティング剤を入れる。このとき遠心機でモジュールを回転させながらポッティング剤を入れる方法は、ポッティング剤が均一に充填されるために好ましい方法である。ポッティング剤が固化した後、中空糸膜の両端が開口するように両端部を切断し、中空糸膜モジュールを得る。

【0034】

本発明の方法を用いるには、上記のようにして得られた中空糸膜を親水性高分子と抗酸化剤の混合溶液に浸漬または湿潤させて、 γ 線照射したのち、モジュールに組み込んでもよい。また、モジュール化を行った後に、モジュール内を該溶液で充填し、もしくは湿潤させた状態で、 γ 線照射してもよい。モジュール化の

後に γ 線照射すれば、滅菌も同時に行うことができるので好ましい。

【0035】

以下実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれらの例によって限定されるものではない。

【0036】

【実施例】

用いた測定方法を以下に記載する。

(1) 表面ポリビニルピロリドン量の測定

表面のポリビニルピロリドン量は、X線光電子分光 (ESCA) によって決定される。装置はESCALAB 220 i XLを用いた。ESCAの測定により得た、C1s、N1s、S2pスペクトルの面積強度より、装置付属の相対感度係数を用いて窒素の表面量 (A) と硫黄の表面量 (B) を求め、
$$\text{表面ポリビニルピロリドン量 (\%)} = A \times 100 / (A \times 111 + B \times 442)$$

よりフィルム表面ポリビニルピロリドン量を算出した。X線の入射角に対する検出器の角度は90度にて測定を行った。

(2) 接触角の測定

協和界面化学社製の接触角計CA-Dを用いて測定した。測定は室温が25度に温調された部屋で行った。

(3) フィルムの血小板付着試験方法

フィルム状の成型体を18mm ϕ のポリスチレン製の円筒管の底に平板状に設置し、生理食塩水で満たした。3.2%クエン酸三ナトリウム2水和物水溶液と家兔新鮮血を1:9 (容積比) で混合した血液を1000rpmで10分間遠心分離し、上清を取り出した (血漿1とする)。その後、上清を取り出したあとの血液を3000rpmで10分間再度遠心分離し、上清を取り出した (血漿2とする)。血漿1に血漿2を添加することで希釈 (血漿2は血漿1に比べて血小板の濃度が低い) し、血小板数 2.0×10^6 個/mlの富血小板血漿 (PRP) を調製した。準備した円筒管の生理食塩水を捨てた後PRPを1.0ml入れて37℃にて1時間振盪させた。その後、生理食塩水で3回洗浄し、3%グルタルアルデヒド水溶液で血液成分の固定を行い、蒸留水にて洗浄した後、減圧乾燥を

5時間以上行った。このフィルムを走査型電子顕微鏡の試料台に両面テープで貼り付けた。その後、スパッタリングにより、Pt-Pdの薄膜を試料に形成させた。走査型電子顕微鏡（日立社製S800）にて試料表面を観察し（フィルムと円筒管の接着部は血液が溜まりやすいので、主としてフィルム中央部を3000倍で観察した）、 $1.12 \times 10^4 \mu\text{m}^2$ の面積中の付着血小板数を数え、それを10で割った値を血小板付着数とした。

（4）中空糸膜の血小板付着実験方法

中空糸分離膜を30本束ね、中空糸中空部を閉塞しないようにエポキシ系ポッティング剤で両末端をガラス管モジュールケースに固定し、ミニモジュールを作成した。該ミニモジュールの直径は約7mm、長さは約10cmであった。該ミニモジュールの血液入口と透析液出口をシリコンチューブで繋ぎ、血液出口から蒸留水100mlを10ml/minの流速で流し、中空糸およびモジュール内部を洗浄した後、生理食塩水を充填し、透析液入口、出口をキャップした。次に、中空糸側を0.59ml/minの流速で、2時間生理食塩水プライミングした後、3.2%クエン酸三ナトリウム2水和物水溶液と家兎新鮮血を1:9（容積比）で混合した血液7mlを0.59ml/minの流速で1時間灌流した。その後、生理食塩水で10mlシリンジにて洗浄し、3%グルタルアルデヒド水溶液を中空糸側、透析液側に充填し、一晚以上置き、グルタルアルデヒド固定を行った。その後、蒸留水にて、グルタルアルデヒドを洗浄し、ミニモジュールから中空糸膜を切り出して減圧乾燥を5時間以上行った。中空糸膜を走査型電子顕微鏡の試料台に両面テープで貼り付けた後、長手方向にスライスし、内表面を露出させた。その後、スパッタリングにより、Pt-Pdの薄膜を試料に形成させた。走査型電子顕微鏡（日立社製S800）にて試料表面を観察し、 $1.12 \times 10^4 \mu\text{m}^2$ の面積中の付着血小板数を数え、それを10で割った値を血この中空糸膜の内表面を走査型電子顕微鏡にて3000倍で観察し、 $1.0 \times 10^4 \mu\text{m}^2$ の面積中の付着血小板数を数え、それを10で割った値を血小板付着数とした。

（5）ポリビニルピロリドンの灌流溶出性実験

中空糸膜モジュールの血液側を室温の超純水700mlで洗浄後、透析液側を

室温の超純水 2500 ml で洗浄後、再び血液側を室温の超純水 300 ml で洗浄し、充填液中に元からあるポリビニルピロリドンなどを洗い流した。その後、血液側を 37℃ に加温した 4000 ml の超純水で流速 200 ml/min で 4 時間灌流し、灌流液を 200 倍に濃縮後、GPC にて測定した。その値から、灌流液 4000 ml 中に溶出したポリビニルピロリドンの総量を算出した。GPC の測定条件としては、カラムは GMPWXL を使用し、流速 0.5 ml/min、溶媒 0.1 N の硝酸リチウム、メタノール：水 = 1：1（容積比）、カラム温度 40℃ で行った。ポリビニルピロリドン濃度の検量線には、BASF 社製 K90 を用いた。

【0037】

（ポリスルホンフィルム 1 の作製）

ポリスルホン（テイジンアモコ社製ユーデル P-3500）10 重量部を N，N'-ジメチルアセトアミド 80 重量部に加え、室温にて溶解し、製膜溶液とした。ホットプレートにて、表面温度が 100 度になっているガラス板上で厚さ 203 μm でキャストした。表面の温度は、接触式温度計により測定した。キャスト後、5 分間ホットプレート上で放置し、溶媒を蒸発させた後、ガラス板ごと、水浴へ浸漬しポリスルホンフィルム 1 を得た。（水浴に浸漬させるのは、フィルムをガラス板からはがしやすくさせるためである。）

（実施例 1）

ポリスルホンフィルム 1 を親水性高分子としてポリビニルピロリドン（BASF 社製 K90）0.1 重量%、抗酸化剤としてグリセリン 0.5 重量% 含む溶液に浸漬し、 γ 線照射した。 γ 線吸収線量は 27 kGy であった。該フィルムを純水でリンスした後、80℃ の純水中で 60 分間攪拌し、純水を入れ替え再び 80℃ で 60 分間攪拌した後、さらに純水を入れ替え 80℃ で 60 分間攪拌し、吸着しているポリビニルピロリドンを取り除いた。該フィルムの表面ポリビニルピロリドン量、表面の接触角、血小板付着試験をそれぞれ行った。その結果、表 1 に示された通り、表面ポリビニルピロリドン量が 21%、接触角が 41 度、血小板数が 0.1（個/ $10^3 \mu\text{m}^2$ ）の親水性で血液適合性の高いポリスルホンフィルムが得られたことがわかった。

【0038】

(比較例1)

ポリスルホンフィルム1を、水中で γ 線照射した。 γ 線吸収線量は28kGyであった。該フィルムを純水でリンスし、80℃の純水中で60分間攪拌し、純水を入れ替え再び80℃で60分間攪拌した後、さらに純水を入れ替え80℃で60分間攪拌した後、該フィルムの表面ポリビニルピロリドン量、表面の接触角、血小板付着試験をそれぞれ行った。その結果、表1に示された通り、実施例1と比較して血小板付着数が多く血液適合性の低いポリスルホンフィルムが得られたことがわかった。

【0039】

(比較例2)

ポリスルホンフィルム1を、親水性高分子としてポリビニルピロリドン(BASF社製K90)0.1重量%、抗酸化剤としてグリセリン0.5重量%を含む水溶液中で3日間室温にて放置した。その後、該フィルムを純水でリンスし、80℃の純水中で60分間攪拌し、純水を入れ替え再び80℃で60分間攪拌した後、さらに純水を入れ替え80℃で60分間攪拌した後、該フィルムの表面ポリビニルピロリドン量、表面の接触角、血小板付着試験をそれぞれ行った。その結果、表1に示された通り、実施例1と比較して接触角が大きく親水性が低く、血小板付着数が多い血液適合性の低いポリスルホンフィルムが得られたことがわかった。

【0040】

(比較例3)

ポリスルホンフィルム1に γ 線を照射しないで、該フィルムを純水でリンスし、80℃の純水中で60分間攪拌し、純水を入れ替え再び80℃で60分間攪拌した後、さらに純水を入れ替え80℃で60分間攪拌した後、該フィルムの表面ポリビニルピロリドン量、表面の接触角、血小板付着試験をそれぞれ行った。その結果、表1に示された通り、実施例1と比較して接触角が大きく親水性が低く、血小板付着数が多い血液適合性の低いポリスルホンフィルムが得られたことがわかった。

【0041】

【表1】

表1 各種処理を行ったポリスルホンフィルムについての表面ポリビニルピロリドン量、表面接触角、血小板付着数

	γ 線吸収線量	親水性高分子	抗酸化剤	表面ポリビニルピロリドン量	接触角	血小板付着数 (個/ $10^3 \mu\text{m}^2$)
実施例1	27kGy	ポリビニルピロリドン 0.1wt%	グリセリン 0.5wt%	21%	41°	0.1
比較例1	28kGy	なし	なし	<2%	43°	60
比較例2	0kGy	ポリビニルピロリドン 0.1wt%	グリセリン 0.5wt%	5%	80°	50
比較例3	0kGy	なし	なし	<2%	82°	58

【0042】

(中空糸膜モジュール1の作製)

ポリスルホン(テイジンアモコ社製ユーデルP-3500)18重量部、ポリビニルピロリドン(BASF社製K30)9重量部をN,N'-ジメチルアセトアミド72重量部、水1重量部に加え、90℃14時間加熱溶解した。この製膜原液を外径0.3mm、内径0.2mmのオリフィス型二重円筒型口金より吐出し芯液としてN,N'-ジメチルアセトアミド58重量部、水42重量部からなる溶液を吐出させ、乾式長350mmを通過した後、水100%の凝固浴に導き中空糸を得た。得られた中空糸を10000本用いて、有効膜面積1.6m²の中空糸膜モジュール1を作成した。

【0043】

(実施例2)

中空糸膜モジュール1の血液側、透析液側を、それぞれ70℃の超純水5000mlで洗浄した。その後、親水性高分子としてポリビニルピロリドン(BASF社製K90)0.1重量%、抗酸化剤としてグリセリン0.5重量%を含む水溶液で血液側および透析液側にそれぞれ1000ml通液し、モジュール内を該混合液で充填した。この後、該モジュールを γ 線照射した。 γ 線吸収線量は28kGyであった。該モジュールについて、ポリビニルピロリドンの溶出性試験を行った。その結果、ポリビニルピロリドンの溶出量が0.2mgであった。また、該モジュールの中空糸を切り出し、血小板付着数を評価した。その結果、表2

に示された通り、血小板付着数 1.0 (個/ $10^3 \mu\text{m}^2$) の人工腎臓用モジュールが得られた。

【0044】

(実施例3)

中空糸膜モジュール1に、親水性高分子としてポリビニルピロリドン (BASF社製K90) 0.1重量%、抗酸化剤としてエタノール0.5重量%を含む水溶液を血液側および透析液側にそれぞれ1000ml通液し、モジュール内を該混合液で充填し、 γ 線照射した。 γ 線吸収線量は29kGyであった。該モジュールの中空糸を切り出し、血小板付着数を評価した。その結果、表2に示された通り、血小板付着数 0.1 (個/ $10^3 \mu\text{m}^2$) の人工腎臓用モジュールが得られた。(実施例4)

中空糸膜モジュール1に、親水性高分子としてポリビニルピロリドン (BASF社製K90) 0.1重量%、抗酸化剤としてピロ亜硫酸ナトリウム500ppmを含む水溶液を血液側および透析液側にそれぞれ1000ml通液し、モジュール内を該混合液で充填し、 γ 線照射した。 γ 線吸収線量は29kGyであった。該モジュールの中空糸を切り出し、血小板付着数を評価した。その結果、表2に示された通り、血小板付着数 0.1 (個/ $10^3 \mu\text{m}^2$) の人工腎臓用モジュールが得られた。

【0045】

(比較例4)

中空糸膜モジュール1に、純水を血液側および透析液側にそれぞれ1000ml通液し、モジュール内を該混合液で充填し、 γ 線照射した。 γ 線吸収線量は28kGyであった。該モジュールの中空糸を切り出し、血小板付着数を評価した。その結果、表2に示された通り、実施例2～4と比較して中空糸膜に血小板が付着しやすい人工腎臓用モジュールが得られたことがわかった。

【0046】

(比較例5)

中空糸膜モジュール1に、親水性高分子としてポリビニルピロリドン (BASF社製K90) 0.1重量%を血液側および透析液側にそれぞれ1000ml通

液し、モジュール内を該混合液で充填し、 γ 線照射した。 γ 線吸収線量は29 k Gyであった。該モジュールの中空糸を切り出し、血小板付着数を評価した。その結果、表2に示された通り、実施例2～4と比較して中空糸膜に血小板が付着しやすい人工腎臓用モジュールが得られたことがわかった。

【0047】

(比較例6)

中空糸膜モジュール1に、抗酸化剤としてグリセリン0.5重量%を血液側および透析液側にそれぞれ1000 ml 通液し、モジュール内を該混合液で充填し、 γ 線照射した。 γ 線吸収線量は29 k Gyであった。該モジュールの中空糸を切り出し、血小板付着数を評価した。その結果、表2に示された通り、実施例2～4と比較して中空糸膜に血小板が付着しやすい人工腎臓用モジュールが得られたことがわかった。

【0048】

(比較例7)

中空糸膜モジュール1に、抗酸化剤としてエタノール0.5重量%を血液側および透析液側にそれぞれ1000 ml 通液し、モジュール内を該混合液で充填し、 γ 線吸収線量は29 k Gyであった。該モジュールの中空糸を切り出し、血小板付着数を評価した。その結果、表2に示された通り、実施例2～4と比較して中空糸膜に血小板が付着しやすい人工腎臓用モジュールが得られたことがわかった。

【0049】

(比較例8)

中空糸膜モジュール1に、抗酸化剤として500 ppmのピロ亜硫酸ナトリウムを血液側および透析液側にそれぞれ1000 ml 通液し、モジュール内を該混合液で充填し、 γ 線照射した。 γ 線吸収線量は29 k Gyであった。該モジュールの中空糸を切り出し、血小板付着数を評価した。その結果、表2に示された通り、実施例2～4と比較して中空糸膜に血小板が付着しやすい人工腎臓用モジュールが得られたことがわかった。

【0050】

(比較例 9)

中空糸膜モジュール 1 に、親水性高分子としてポリビニルピロリドン (BASF 社製 K90) 0.1 重量%、抗酸化剤としてグリセリン 0.5 重量%を含む水溶液を血液側および透析液側にそれぞれ 1000 ml 通液し、モジュール内を該混合液で充填した。充填後 3 日間室温で放置した後、該モジュールについて、ポリビニルピロリドンの溶出性試験を行った。その結果、ポリビニルピロリドンの溶出量が 1.2 mg であり、実施例 2 と比較してポリビニルピロリドンの溶出量が多かった。該モジュールの中空糸を切り出し、血小板付着数を評価した。その結果、表 2 に示された通り、血小板付着数 1.0 (個/ $10^3 \mu\text{m}^2$) の人工腎臓用モジュールが得られた。すなわち、 γ 線照射を行っていないので、血小板付着数は低かったが、ポリビニルピロリドンのグラフト化や、架橋が起きていないため、ポリビニルピロリドンの溶出量が多かったと考えられる。

【0051】

【表 2】

表 2 各種処理を行った中空糸膜についての血小板付着数

	γ 線吸収線量	親水性高分子	抗酸化剤	血小板付着数 (個/ $10^3 \mu\text{m}^2$)
実施例 2	28kGy	ポリビニルピロリドン 0.1wt%	グリセリン 0.5wt%	1.0
実施例 3	29kGy	ポリビニルピロリドン 0.1wt%	エタノール 0.5wt%	0.1
実施例 4	29kGy	ポリビニルピロリドン 0.1wt%	ピロ亜硫酸ナトリウム 500ppm	0.1
比較例 4	28kGy	なし	なし	48
比較例 5	29kGy	ポリビニルピロリドン 0.1wt%	なし	25
比較例 6	29kGy	なし	グリセリン 0.5wt%	20
比較例 7	29kGy	なし	エタノール 0.5wt%	22
比較例 8	29kGy	なし	ピロ亜硫酸ナトリウム 500ppm	18
比較例 9	0kGy	ポリビニルピロリドン 0.1wt%	グリセリン 0.5wt%	1.0

【0052】

【発明の効果】

本発明の方法は、親水性を付与したい基材に対して用いられ、親水性高分子を放射線照射により基材に固定化しつつ、同時に抗酸化剤を添加していることで親水性高分子の必要以上の架橋、崩壊などを防止することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 親水性高分子を放射線照射により基材に固定化する際に、親水性高分子の必要以上の架橋、崩壊などを防止し、血液適合性の高い材料の製造方法を提供することにある。

【解決手段】 基材を親水性高分子と抗酸化剤に、接触させた状態で放射線照射を行うことを特徴とする。

【選択図】 なし

特願 2002-240247

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000003159]

1. 変更年月日

1990年 8月29日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

氏 名

東レ株式会社

2. 変更年月日

2002年10月25日

[変更理由]

住所変更

住 所

東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号

氏 名

東レ株式会社